

出生前的PAH接触与哮喘

研究显示,母亲在怀孕期间接触污染物可使其孩子易患哮喘。初步的证据显示,经胎盘暴露多环芳香烃(PAHs)——主要通过矿物燃料的燃烧产生,主要发生在交通发达地区。直到最近,出生前接触PAHs和其他污染物的研究进展受到预测哮喘危险度生物标记物缺乏的困扰。目前,辛辛那提大学和哥伦比亚大学梅尔曼公共卫生学院的研究者报道称,一种在肺和胸腺中表达的基因 $ACSL3$ 的甲基化可提供将出生前PAHs接触与儿童哮喘相联系的可能的生物标记物。

研究者假设,经胎盘接触PAHs可能导致异常的DNA甲基化改变,然后改变胎儿肺部或免疫系统基因的表达,可能设定儿童哮喘的进程。当毒物诱导的DNA甲基化畸变在关键的发育阶段发生时,有证据表明甲基化畸变之后能导致不适当的基因表达和疾病。

“人们认为,能够通过胎盘的污染物在之后的生命阶段可改变一些系统的功能,” 研究负责人之一、辛辛那提大学环境遗传学中心主任Shuk-mei Ho解释说。这些出生前的接触使胎儿产生代偿反应(有时是有害的)以防出生后的继续接触。“在胎儿期,对未来体外环境的预期反应可通过组织或细胞分化过程的改变,经常通过后天的、DNA甲基化的基因重组而发生,”她说,“我们的数据支持这一概念,即环境接触在关键的发育阶段能干扰基因,在之后的生命期内触发疾病发生。并且组织被重组,之后变得不正常。”

在一项纵向队列研究中,最初,研究者调查了729名女性参与者的PAH接触资料。所有这些参与者居住在曼哈顿北部和布朗克斯南部交通发达的地区,在那里儿童哮喘的患病率在25%左右。接下来,研究者识别出10位PAH接触水平高于组内PAH中位水平 2.3 ng/m^3 (通过个体空气监测确定)的妇女及10位接触水平低于中位水平的妇女。研究者运用甲基化敏感的限制指纹法来检测妇女分娩后收集的脐血白细胞基因,识别出基因序列。这些基因序列在母体接触水平高和低的组之间的甲基化状态不同。这些基因序列包括肺部和/或淋巴组织中表达的启动子区域6个基因内或附近的序列,参与炎症反应或其他免疫应答功能。

当研究者对照这6个基因序列的甲基化百分比和它们在配对的胎盘组织中的转录物表达水平时,在 $ACSL3$ 处看到最强的反相关(由于甲基化的基因沉默)。“这一基因的甲基化可能调控它的表达,因而它是用于评估PAH接触生物效应的良好的候选指标,”研究负责人之一,哥伦比亚儿童环境健康中心主任Frederica Perera解释说。

之后,研究者在来自同一队列研究的56位妇女及其胎儿组群中确认了他们的发现。来自PAH接触水平高的母体的儿童中,81%具

黑人和多米尼加孕妇的研究揭示了一种可能的预测儿童哮喘的生物标记物。



有甲基化的 $ACSL3$ 基因启动子,而来自PAH接触水平低的母体的儿童中,23%具有甲基化的 $ACSL3$ 基因启动子。在胎儿 $ACSL3$ 甲基化和孩子出生后5岁前双亲哮喘报告间也发现了联系。73%的哮喘儿童显示有 $ACSL3$ 甲基化,而41%无哮喘的儿童显示有 $ACSL3$ 甲基化。这些发现发表在2009年2月16日刊的*PLoS ONE*杂志中。

“这一研究很有意思但仍处于初级阶段,”西班牙巴塞罗那Bellvitge生物医学研究所的癌症实验胚胎学和生物学项目主任Manel Esteller评论说,“目前,结果需要由更多受试者中获得,并在细胞培养和动物模型中得以复制。而且需要证实PAH接触和基因的甲基化之间的机制联系。”

英国阿伯丁大学儿童健康教授Peter Helms补充说, $ACSL3$ 与哮喘之间的联系需要通过更好地控制可能的混杂因素(如母亲吸烟)、严格的诊断标准和长期随访,以使其更有说服力。“对于小于5岁的儿童的哮喘诊断非常困难。如果研究样本量大一些,儿童随访时间长一些,我们应该更了解 $ACSL3$ 甲基化能否识别儿童的早期哮喘。”他说。

Perera说,随着儿童发育成熟并达到可被临床诊断为哮喘的年龄,研究者计划进一步测试这种联系。如果被将来的研究证实, $ACSL3$ 的甲基化可能会作为一种工具来识别处于增加的哮喘风险之中的儿童,开启新的预防途径。

—Adrian Burton

译自 *EHP* 117:A195 (2009)